

ABSTRACT ATTACHED



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 399 479 A1**

⑫ EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑲ Anmeldenummer: 90109730.3

⑮ Int. Cl.⁵: **A61K 9/68**

⑳ Anmeldetag: 22.05.90

③ Priorität: 26.05.89 CH 1989/89

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
28.11.90 Patentblatt 90/48

⑥ Benannte Vertragsstaaten:
AT CH DE ES FR IT LI

⑦ Anmelder: Gergely, Gerhard, Dr.
Gartengasse 8
A-1050 Wien(AT)

⑦ Erfinder: Gergely, Gerhard, Dr.
Gartengasse 8
A-1050 Wien(AT)
Erfinder: Tritthart, Wolfgang, Dr.
Allgäu 36
A-9400 Wolfsberg(AT)

⑦ Vertreter: Büchel, Kurt F., Dr.
Bergstrasse 297
FL-9495 Triesen(LI)

⑤ Kaugummi zur Mund- und Rachendesinfektion, sowie Verfahren zu seiner Herstellung.

⑤ 0,05 bis 0,8 Gewichtsteile eines Mund- und/oder Rachendesinfiziens liegen in oder an einer Matrix, die 100 Gewichtsteile Kaugummibase enthält, und/oder in einer die Matrix umhüllenden Dragéeschicht vor. Eine solche pharmazeutische Zubereitung dient u.a. der Verhinderung der Plaque-Bildung. Als Desinfektionsmittel kommt insbesondere Cetylpyridiniumchlorid in Frage. In der Matrix liegen vorzugsweise ausserdem 2 bis 15 Gewichtsteile einer lipoiden Substanz und/oder 5 bis 20 Gewichtsteile eines Sprengmittels vor, auf dem bevorzugt das Desinfektionsmittel aufgebracht bzw. verteilt ist. Zur Herstellung dieses Kaugummis wird gemahlene Kaugummibase mit Pulverteilchen wenigstens eines Zuschlagstoffes, die mit Fetten und/oder Wachsen überzogen sind, unter Kühlung gemischt. Der Mischung und/oder einer sie überziehenden Drageeschicht werden 0,05 bis 0,8 Gewichtsteile eines Desinfektionsmittels zugesetzt. Anschliessend wird in gekühlten Vorrichtungen zu Tabletten verpresst.

EP 0 399 479 A1

Kaugummi zur Mund- und Rachendesinfektion, sowie Verfahren zu seiner Herstellung

Die Erfindung betrifft einen Kaugummi nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1. Für die Desinfektion des Mund- und Rachenraumes bei grippalen Infekten und anderen, durch Viren, Bakterien bzw. Kokken verursachten Krankheitsbildern sind bisher im wesentlichen mit geeigneten Wirkstoffen beladene Gurgel- oder Sprühlösungen, sowie Lutschtabletten vorgeschlagen worden (deutsche Apothekezeitung 16.10.1986, Seite 2281ff). Beim Gurgeln erreichen die Wirkstoffe nur die vordere Mundhöhle und das nur kurzfristig; vom Verschlucken der Gurgellösung wird wegen der Konzentration abgeraten; Mandeln und Rachen werden so kaum behandelt. Besser sind daher Sprühlösungen, aber auch diese haben eine nur sehr kurze Einwirkungszeit. Lutschtabletten ermöglichen zwar eine Verlängerung der Einwirkungszeit, doch ist diese auch hier immer noch meist auf wenige Minuten beschränkt; ein vorzeitiges Zerbeißen und Verschlucken - insbesondere bei Kindern - ist nie ganz auszuschliessen. Hohe Konzentrationen von Cetylpyridiniumchlorid (CPC) wie auch von anderen Wirkstoffen können zu Schleimhautläsionen führen. Dies kann auftreten, wenn die Tabletten - wie bei Lutschtabletten üblich - direkt an den Schleimhäuten anliegen. Der mit dem Wirkstoff beladene Speichel kommt kaum in nennenswertem Umfang mit dem Plaque-Belag auf den Zähnen in Kontakt, der ein bevorzugter Nährboden für Bakterien ist.

Alle diese Formulierungen finden auch Anwendung bei Entzündungen der Tonsillen, die einerseits Abwehrfunktionen gegen Infektionen haben, andererseits aber auch die Eintrittspforten für Mikroorganismen und Toxine in die Blutbahn sind. So sind pro ml Speichel $10^7 - 10^9$, pro Gramm Plaque $10^{11} - 10^{12}$ Mikroorganismen vorhanden. Meist ist die Veränderung der Abwehrlage durch virale Infektionen die Voraussetzung zum Ausbruch einer akuten Erkrankung der dann oft eine sekundäre bakterielle Infektion folgt. Als Antiseptika für die Mund- und Rachendesinfektion kommen Desinfizienten wie 8-Hydroxychinolin, 2,4-Dichlorbenzylalkohol, Kresole, Povidon-Jod; Hexetidin, Hexamidin, Chlorhexidin und quartäre Ammoniumverbindungen, im besonderen Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Dequaliniumchlorid in Frage. Ebenso werden Lokalantibiotika wie Bacitracin oder Tyrothricin zur Rachendesinfektion verwendet. Cetylpyridiniumchlorid hemmt in vitro bei einer Konzentration von 0,05 % innerhalb 30 Sekunden Einwirkdauer das Wachstum von Streptococcus pyogenes, Streptococcus aureus und Candida albicans. α -Hämolysierende Streptokokken, sowie die oben genannten Streptococcus aureus und pyogenes werden um 80 - 90 % auch in vivo reduziert. Cetylpyridiniumchlorid verhindert auch die Ausbildung von Zahnplaque. Eine Untersuchung mit artifizieller Zahnplaque aus Streptococcus mutans zeigte die Reduktion der Säurebildung durch Mikroorganismen bei Desinfektion mit 0,1%iger Cetylpyridiniumchlorid-Lösung. In einem vorläufigen Memorandum wird von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA für Erwachsene und Kinder über 3 Jahren eine Dosierung von 0,025 - 0,1 % für Spüllösung und Lutschtabletten empfohlen. Bisher gibt es neben den desinfizierenden Spray und Gurgellösungen zahlreiche Cetylpyridiniumchlorid-Tabletten in Dosierung von 0,5 bis 2,5 mg pro Einzeldosis. So befindet sich in der US Pharmacopoea eine Monographie zu Cetylpyridiniumchlorid-Pastillen.

Um diese Nachteile zu vermeiden, hat man daher schon vorgeschlagen (FR-A-23 20083, 1977; US-A-1,396,641, 1921), das Desinfektionsmittel in einen Kaugummi einzubauen. Diesem (schon sehr altem!) Vorschlag stellten sich aber unerwartete Hindernisse in den Weg, so dass er sich bis heute nicht verwirklichen liess:

Bei konventioneller, in der Lebensmittelbranche üblicher Kaugummierstellung wird der Wirkstoff in die Kaugummibase eingeknetet und damit vollkommen inkorporiert. Nun handelt es sich z.B. bei Cetylpyridiniumchlorid (CPC) um eine äusserst apolare, sehr gut fettlösliche Substanz. Besonders die langkettige Cetyl-Gruppe des Moleküls ist fettähnlich und auch gut emulgierbar. Wird nun CPC in Kaugummimasse mit hohen Fettbestandteilen eingeknetet, ist die Freisetzung des wirksamen Bestandteiles stark reduziert, beispielsweise auf maximal 20 % innerhalb einer Kauzeit von 15 bis 30 Minuten. Das französische Patent gibt sogar an, dass der Wirkstoff erst nach 15 Minuten freigesetzt wird. Damit ist aber die erwünschte Desinfektion des Mund- und Rachenraumes nicht möglich.

Die Erfindung hat sich daher die Aufgabe gestellt, einen Mund und Rachen desinfizierenden Kaugummi zu schaffen, der die besprochenen Nachteile herkömmlicher Zubereitungen nicht aufweist. Dies gelingt überraschend durch die im Kennzeichen des Anspruchs 1 beschriebenen Merkmale. Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung, sowie ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Kaugummi-Zubereitung sind in den Kennzeichen der Unteransprüche beschrieben.

Die Herstellung von Kaugummi aus Granulat ist zwar schon in der WO-A-8603967 beschrieben worden; doch wird dort ein Anteil an Fetten und/oder Wachsen von 20 - 40 Teilen gefordert. Gross Anteile an Fetten oder Wachsen wirken sich aber aufgrund der erwähnten hohen Lipophilie des Wirkstoffes auf die Freisetzung negativ aus. Bei den erfindungsgemässen lipophilen Wirkstoffen wird daher schon mit 2 - 15 %

Fettanteilen eine Verarbeitung der Granulatmischung zu Tabletten möglich, die auch später beim Kauen zur Ausbildung des Kaugummi führen.

Diese Reduktion des lipophilen Anteils führt überraschenderweise zu einer Steigerung der Wirkstofffreisetzung um mindestens 10 % auf bis zu etwa 45 % CPC innerhalb von 15 Minuten; dies ist aber zur Erlangung einer desinfizierenden Wirkstoffkonzentration während der ersten Minuten der Kauzeit noch immer unbefriedigend. Wünschenswert wäre ein Anstieg der CPC-Freisetzung innerhalb von 10 Minuten auf 60 - 70 %.

Die an sich logische Erhöhung der löslichen Komponenten in der Tablettiermasse führte nicht zur gewünschten Erhöhung der Diffusion von CPC aus der Kaugummimatrix. Überraschenderweise kann durch Zusatz wenigstens einer der in Anspruch 3 genannten Substanzen die Wirkstofffreisetzung verbessert werden. Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon wird üblicherweise bei der Herstellung von Tabletten als Sprengmittel zur Verbesserung der Zerfallszeit eingesetzt. Überraschenderweise führt jedoch ein Teil an quervernetztem Polyvinylpyrrolidon im erfindungsgemässen Kaugummi nicht nur zur üblichen verbesserten Sprengwirkung, sondern vor allem zu einer verbesserten Diffusion des Wirkstoffes CPC durch die und aus der Kaugummimatrix. Dies insbesondere dann, wenn - wie später noch erläutert - der Wirkstoff ubiquitär auf der Substanz aufgezogen wird. Dies verbessert die Freisetzung und ermöglicht eine ganz besonders kontinuierliche Wirkstoffabgabe während des Kauens. Diese Verbesserung der Diffusion aus einer Kaugummimatrix führt dazu, dass in der ersten Minute eine Initialdosis an CPC von etwa 25 - 30%, nach 3 Minuten von etwa 40 % und nach 10 Minuten von insgesamt etwa 60% freigesetzt wird, d.h., dass der Anteil an freigesetztem CPC gegenüber der Grundformulierung nochmals um fast 50 % erhöht ist. Nach einer Initialdosis von etwa 0,5 - 0,6 mg wird während eines Zeitraumes von 15 Minuten kontinuierlich CPC aus dem erfindungsgemässen Kaugummi freigesetzt; so entsteht eine desinfizierende Lösung mit entsprechender Wirkstoffkonzentration.

In der DE-A1 29 22670 war zwar schon ein Kaugummi vorgeschlagen worden, bei dem Wirkstoffe so eingebracht werden sollten, dass sie in porösen Teilchen, wie z.B. Aluminiumhydroxyd, Aluminiumoxyd, zellulosehaltigen Gerüstbestandteilen, Calciumkarbonat o.dgl. eingelagert sind. Wie eingangs erwähnt, konnten sich die Kaugummis jedoch nicht durchsetzen, sei es aus herstellungstechnischen Schwierigkeiten, sei es weil die Wirkstoffabgabe doch nicht in befriedigender Weise sichergestellt werden konnte. Die erfindungsgemäss vorgeschlagenen Substanzen hingegen verbessern die Diffusion der Desinfektionsmittel aus dem Kaugummi in den Speichel:

Beim erfindungsgemässen Kaugummi liegt der Wirkstoff in dem therapeutischen System inkorporiert vor. Durch eine gleichmässige Wirkstofffreisetzung während etwa 10 Minuten werden die therapeutisch relevanten (und keine überhöhten!) Wirkstoffkonzentrationen mit Speichel gebildet, so dass das Risiko von Mikroläsionen reduziert ist.

Im besonderen ist vorgesehen, den erfindungsgemässen Kaugummi als Prophylaktikum gegen Karies und Gingivitis einzusetzen. Vom Cetylpyridiniumchlorid ist bekannt, dass Zahnplaque reduziert wird. Durch das Kauen der wirkstoffhaltigen Kaugummimasse werden desinfizierende Wirkstoffkonzentrationen direkt an die Zähne und das Zahnfleisch herangebracht, und es kommt gleichzeitig noch zu einem mechanischen Angriff auf den Plaque. Nur dadurch kann der gewünschte therapeutische Effekt erzielt werden. Daher ist auch die Reduktion der Zahnplaque hier günstiger als bei herkömmlichen Lutschtabletten.

Jedoch sind auch Dequaliniumchlorid (das allerdings einen etwas bitteren Geschmack aufweist) und Tyrotricin (das in der Verarbeitung besonderer Vorkehrungen bedarf), sowie Benzalkoniumchlorid, letzteres insbesondere in Mischung mit CPC, im erfindungsgemässen Kaugummi mit Vorteil anzuwenden.

Die Herstellung der Wirkstoffmatrix erfolgt z.B. durch Aufziehen einer vorzugsweise alkoholischen Lösung des Wirkstoffes auf 20 - 60 % der vorgeschlagenen Substanz. Sie wird in einem Zwangsmischer vorgelegt, mit der alkoholischen Wirkstofflösung befeuchtet, homogen durchgemischt und anschliessend getrocknet.

Dieses Aufziehen des Wirkstoffes auf die Substanz ist zweckmässig, um den gewünschten Effekt der verbesserten Freisetzung zu erzielen und wirkt sich vorteilhaft auf seine gleichmässige Verteilung aus.

Beispiel 1: Tablettenkern					
	I	II	III	IV	V
Gummibase	100	100	100	100	100
Fettsäuretriglycerid	5	2	8	5	2
Lactose	90	56	100	80	56
Sorbit	26	63	13,2	36,35	63
Quervernetztes PVP	10	10	10	15	10
Stärke	5		5		
Cetylpyridiniumchlorid	0,4	0,4			
Benzalkoniumchlorid			0,1		
Dequaliniumchlorid				0,05	
Tyroticin					0,4
Talkum	5	10	5	5	10
Magnesiumstearat	5	5	5	5	5
Aroma	12	12	12	12	12
Süßstoff	1,6	1,6			
	VI	VII	VIII		
Gummibase	100	100	100		
Fettsäuretriglycerid	5	5	5		
Lactose	65,4	56	51		
Sorbit	26	50	40		
Talkum	10	8	10		
Magnesiumstearat	-	4	5		
Aroma	12	12	12		
Süßstoff	1,6	3,0	1,6		
Wirkstoffmatrix	40	22,0	35,5		

Beispiel 2: Wirkstoffmatrix:				
	I	II	III	IV
Tyroticin	1,0			
Cetylpyridiniumchlorid		1,0	2,0	
Benzalkoniumchlorid		1,0		
Dequaliniumchlorid				0,5
Avicel (mikrokristalline Zellulose)	20			
Natriumalginat	19			
Na-carboxymethylcellulose				35
Quervernetztes PVP		20	20	

Die Herstellung erfolgt ähnlich dem in PCT/EP85/00735 beschriebenen Verfahren.

100 Teile handelsübliche Kaugummibase, bestehend aus Latex und handelsüblichen Zuschlagstoffen, die in Tafeln geliefert werden, werden auf -10° C gekühlt, zerschlagen, mit einer gekühlten Mühle auf eine Korngrösse von 0,4 - 0,8 mm gemahlen und in dichtverschlossenen Polyäthylenbehältern bei 0° C aufbewahrt.

5 Teile Fettsäuretriglycerid werden am Wasserbad geschmolzen und auf eine vorgewärmte Mischung aus 90 Teilen Lactose und 26 Teilen Sorbit gebracht. Neben den in den obigen Beispielen angeführten Zuschlagstoffen Lactose und Sorbit sind auch andere Zuschlagstoffe wie Zucker, Glukose, Fruktose oder Mannitol, Maltodextrin und Dextrin möglich, obwohl man natürlich bevorzugt bei einem Cetylpyridiniumchlorid-Kaugummi Zuckerfreiheit anstreben wird. Es wird heiss gut durchgemischt und mit Kühlsole anschliessend auf 0° C kaltgerührt. In gekühltem Zustand wird die Masse auf eine Korngrösse von 0,2 - 0,5 mm gemahlen und bei 0° C aufbewahrt.

0,4 Teile Cetylpyridiniumchlorid werden in 4 Teilen Äthanol gelöst und in eine homogene Mischung aus 10 Teilen eines Sprengmittels, vorzugsweise z.B. quervernetztes PVP, und 5 Teilen Stärke homogen eingebracht. Als Sprengmittel sind neben den in Beispiel 2 genannten Verbindungen auch Pektine, Formaldehyd-Casein-Produkte und gehärtetes Rizinusöl möglich. Auch das Einarbeiten des Cetylpyridiniumchlorids in eine Fett- oder Ölphase ist denkbar. Anschliessend daran wird im Vakuum bei 60° C getrocknet. Die entstehende Pulvermischung wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,2 mm gedrückt. Die Herstellung der weiteren Wirkstoffmatrix erfolgt analog den Zusammensetzungen gemäss Beispiel 2.

Man bringt die granulierten Gummibase und Fettbase in einen Vakuummischer ein, der mit Kühlsole auf 5° C gekühlt wird und fügt Festaromen, Süßstoffe und beispielsweise 15 Teile der Wirkstoffmatrix zu. Man evakuiert, um den Einfluss feuchter Luft und die Gefahr von deren Kondensation zu beseitigen, und mischt die Masse unter Heben und Schwenken des Vakuummischkessels durch. Sodann lässt man Luft einströmen, die maximal 10 % relative Feuchtigkeit enthalten darf und entlädt die fertige Mischung über ein rotierendes Sieb in Vorratsbehälter die ebenfalls bei -5° bis 0° C gelagert werden.

Eine Variante zu dem oben beschriebenen Einbringen von CPC ergibt sich beim anschliessenden Dragieren der verpressten Kerne. Dabei wird CPC teilweise (der Restanteil an CPC wird dann in oben beschriebener Weise in die Matrix-Substanz eingebettet) oder auch vollständig in die Drageedeckenmasse integriert. Durch wiederholtes, schichtweises Aufgiessen oder Aufsprühen der CPC-haltigen Suspensionslösung in einem zuerst kalten Drageekessel bei anschliessender schrittweiser Erwärmung wird eine Drageedecke von gewünschter Dicke erhalten. Die Dragierung kann auch zuckerfrei erfolgen, was natürlich für ein Produkt, das gegen die Bildung von Zahnplaque eingesetzt werden kann, von Bedeutung ist.

Das Verpressen der Masse erfolgt vorzugsweise in gekühlten Tablettenmaschinen.

Ansprüche

25

1. Kaugummi mit einem Gehalt an 0,05 bis 0,8 Gewichtsteilen eines Mund- und/oder Rachendesinfiziums auf 100 Gewichtsteile Kaugummibase und/oder in einer diese umhüllenden Dragéeschicht, dadurch gekennzeichnet, dass die Kaugummibase in Granulatform und in Mischung mit 2 bis 15, vorzugsweise 5 bis 10 Gewichtsteilen wenigstens einer lipoiden Substanz vorliegt, vorzugsweise von Di- und Triglyceriden von Fettsäuren, höher viskosen Ölen, Wachsen oder Paraffinöl.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Desinfektionsmittel wenigstens eine der folgenden Verbindungen vorliegt: Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Dequaliniumchlorid, Tyrotricin.

3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung ausserdem 5 bis 20, vorzugsweise 10 bis 15 Gewichtsteile mindestens einer der folgenden Substanzen enthält: quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Formaldehyd-Caseinprodukte, gehärtetes Rhizinusöl.

4. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem zuckerfreie Zuschlagstoffe enthält.

5. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass 100 Gewichtsteile einer - vorzugsweise auf eine Korngrösse von 0,2 bis 1,0 mm - gemahlene Kaugummibase mit 100 bis 150, vorzugsweise 115 bis 130 Gewichtsteilen von mit Fetten und/oder Wachsen überzogenen Pulverteilchen wenigstens eines Zuschlagstoffes unter Kühlung gemischt werden, wobei der Mischung und/oder einer Drageeschicht auch 0,05 bis 0,8 Gewichtsteile eines Desinfektionsmittels zugesetzt und in gekühlten Vorrichtungen zu Tabletten verpresst werden.

6. Verfahren nach Anspruch 5, zur Herstellung einer Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff auf der Substanz aufgebracht wird, die anschliessend mit der granulierten Kaugummibase vermischt und zu Tabletten verpresst wird.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Verpressung in gekühlten Vorrichtungen erfolgt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, zur Herstellung von Tabletten mit einer Drageeschicht, dadurch gekennzeichnet, dass die Tabletten mit der Drageeschicht - vorzugsweise mehrschichtig - überzogen, dabei langsam auf eine Temperatur von 35 bis 60° C, z.B. während 10 bis 20 Min., erwärmt und anschliessend wieder abgekühlt werden.

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 10 9730

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL.5)
Y	AT-B- 350 728 (GERGELY) * Insgesamt *	1,2,4	A 61 K 9/68
Y,D	FR-A-2 320 083 (SIGMA-TAN INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE) * Insgesamt *	1,2,4	
D,A	DE-A-2 922 670 (BATTELLE-INSTITUT) * Insgesamt *	6	
D,A	WO-A-8 603 967 (GERGELY) * Insgesamt *	5,7,8	
D,A	US-A-1 396 641 (KING et al.)		
A	GB-A-2 181 646 (MORRIS) * Insgesamt *	1,5	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL.5)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchesort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 27-08-1990	Prüfer BENZ K. F.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument * : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

22/7/12

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1998 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

008469132

WPI Acc No: 90-356132/199048

Chewing gum contg. disinfectant for mouth and throat - with granular chewing gum base mixed with fatty substance

Patent Assignee: GERGELY G (GERG-I)

Inventor: GERGELY G; TRITTHART W

Number of Countries: 007 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
EP 399479	A	19901128	EP 90109730	A	19900522		199048 B
ES 2018452	A	19910416				199121	
EP 399479	B1	19930811	EP 90109730	A	19900522	A61K-009/68	199332
DE 59002265	G	19930916	DE 502265	A	19900522	A61K-009/68	199338
			EP 90109730	A	19900522		
ES 2018452	T3	19941116	EP 90109730	A	19900522	A61K-009/68	199501

Priority Applications (No Type Date): CH 891989 A 19890526

Cited Patents: AT 350728; DE 2922670; FR 2320083; GB 2181646; US 1396641; WO 8603967

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

EP 399479 A

Designated States (Regional): AT CH DE ES FR IT LI

EP 399479 B1 G 7

Designated States (Regional): AT CH DE ES FR IT LI

DE 59002265 G Based on EP 399479

ES 2018452 T3 Based on EP 399479

Abstract (Basic): EP 399479 A

A chewing gum contg. 0.05-0.8 pts.wt. of a disinfectant for the mouth and/or throat, w.r.t. 100 pts. of chewing gum base, or contg. the disinfectant in an enveloping sugar coating layer, has the chewing gum base in the form of a granulate mixed with 2-15 (5-10) pts.wt. of a lipoid, pref. di- and tri-glycerides of fatty acids, viscous higher oils, waxes, or paraffin oil.

The compsn. contains CPC, benzalkonium chloride, dequalinium chloride and/or tyrothricin, 5-20 pts. (10-15 pts.) of crosslinked polyvinylpyrrolidone, a HCHO/casein prod., or hardened castor oil, and opt. sugar-free additives.

USE/ADVANTAGE - The chewing gum is esp. used against caries and gingivitis, and for redn. of plaque. Liberation of cetylpyridinium chloride (CPC) is raised to 25-30% within 1 min., 40% within 3 mins., and 60% within 10 mins., compared with not more than 20% within 15-30 mins. from chewing gum with a high fat content. With an initial dose of 0.5-0.6mg, CPC is liberated continuously during 15 mins.

Dwg.0/0

Abstract (Equivalent): EP 399479 B

Chewing gum containing 0.05 to 0.8 parts by weight of an oral and/or pharyngeal disinfectant-in particular a nonpolar or poorly water-soluble one- per 100 parts by weight of chewing gum base and/or in a tablet coat surrounding said base, characterised in that the chewing gum base is present in the form of granules and as a mixture with 2 to 10, preferably 5 to 10, parts by weight of at least one lipoid substance, preferably of di- and triglycerides of fatty acids, relatively highly viscous oil, waxes or liquid paraffin.

Dwg.0/0

Derwent Class: A97; B07; D21

International Patent Class (Main): A61K-009/68

3/9/1

DIALOG(R) File 348:EUROPEAN PATENTS

(c) 1998 EUROPEAN PATENT OFFICE. All rts. reserv.

00393602

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP ORDER 348
Chewing gum for the disinfection of the mouth and the throat and process
for its preparation.

Kaugummi zur Mund- und Rachendesinfektion, sowie Verfahren zu seiner
Herstellung.

Gomme a macher pour la desinfection de la bouche et de la gorge ainsi que
son procede de preparation.

PATENT ASSIGNEE:

Gergely, Gerhard, Dr., (279310), Gartengasse 8, A-1050 Wien, (AT),
(applicant designated states: AT;CH;DE;ES;FR;IT;LI)

INVENTOR:

Gergely, Gerhard, Dr., Gartengasse 8, A-1050 Wien, (AT)
Tritthart, Wolfram, Dr., Allgau 36, A-9400 Wolfsberg, (AT)

LEGAL REPRESENTATIVE:

Buchel, Kurt F., Dr. (46731), Patentburo Dr. Buchel Letzanaweg 25,
FL-9495 Triesen, (LI)

PATENT (CC, No, Kind, Date): EP 399479 A1 901128 (Basic)
EP 399479 B1 930811

APPLICATION (CC, No, Date): EP 90109730 900522;

PRIORITY (CC, No, Date): CH 891989 890526

DESIGNATED STATES: AT; CH; DE; ES; FR; IT; LI

INTERNATIONAL PATENT CLASS: A61K-009/68;

CITED PATENTS (EP A): AT 350728 B; FR 2320083 A; DE 2922670 A; WO 8603967 A
; US 1396641 A; GB 2181646 A

ABSTRACT EP 399479 A1 (Translated)

0.05 to 0.8 parts by weight of a disinfectant for the mouth and/or
throat are present in or on a matrix which contains 100 parts by weight
of chewing gum base, and/or in a sugar coating enveloping the matrix. A
pharmaceutical preparation of this type is used, inter alia, for
preventing plaque formation. Particularly suitable as disinfectant is
cetylpyridinium chloride. Additionally present in the matrix are,
preferably 2 to 15 parts by weight of a lipoid substance and/or 5 to 20
parts by weight of a disintegrant on which the disinfectant is preferably
applied or distributed. To produce this chewing gum, milled chewing gum
base is mixed with powder particles of at least one additive which are
coated with fats and/or waxes, with cooling. 0.05 to 0.8 parts by weight
of a disinfectant are added to the mixture and/or to a sugar coating
covering it. Subsequently tablets are compressed in cooled equipment.

TRANSLATED ABSTRACT WORD COUNT: 153

ABSTRACT EP 399479 A1

0,05 bis 0,8 Gewichtsteile eines Mund- und/oder Rachendesinfiziens
liegen in oder an einer Matrix, die 100 Gewichtsteile Kaugummibase
enthalt, und/oder in einer die Matrix umhüllenden Drageeschicht vor. Eine
solche pharmazeutische Zubereitung dient u.a. der Verhinderung der
Plaque-Bildung. Als Desinfektionsmittel kommt insbesondere
Cetylpyridiniumchlorid in Frage. In der Matrix liegen vorzugsweise
ausserdem 2 bis 15 Gewichtsteile einer lipoiden Substanz und/oder 5 bis
20 Gewichtsteile eines Sprengmittels vor, auf dem bevorzugt das
Desinfektionsmittel aufgebracht bzw. verteilt ist. Zur Herstellung dieses
Kaugummis wird gemahlene Kaugummibase mit Pulverteilchen wenigstens eines
Zuschlagstoffes, die mit Fetten und/oder Wachsen überzogen sind, unter
Kühlung gemischt. Der Mischung und/oder einer sie überziehenden
Drageeschicht werden 0.05 bis 0.8 Gewichtsteile eines

Desinfektionsmittels zugesetzt. Anschliessend wird in gekuhlten Vorrichtungen zu Tabletten verpresst.

ABSTRACT WORD COUNT: 123

LEGAL STATUS (Type, Pub Date, Kind, Text):

Application: 901128 A1 Published application (A1with Search Report
;A2without Search Report)
Change: 910227 A1 Inventor (change)
Examination: 910717 A1 Date of filing of request for examination:
910523
Examination: 920805 A1 Date of despatch of first examination report:
920623
Grant: 930811 B1 Granted patent
Oppn None: 940803 B1 No opposition filed

LANGUAGE (Publication,Procedural,Application): German; German; German

FULLTEXT AVAILABILITY:

Available Text	Language	Update	Word Count
CLAIMS B	(English)	EPBBF1	381
CLAIMS B	(German)	EPBBF1	513
CLAIMS B	(French)	EPBBF1	385
SPEC B	(German)	EPBBF1	1713
Total word count - document A			0
Total word count - document B			2992
Total word count - documents A + B			2992

SPECIFICATION EP 399479 B1

Die Erfindung betrifft einen Kaugummi nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1. Fur die Desinfektion des Mund- und Rachenraumes bei grippalen Infekten und anderen, durch Viren, Bakterien bzw. Kokken verursachten Krankheitsbildern sind bisher im wesentlichen mit geeigneten Wirkstoffen beladene Gurgel- oder Spruhlosungen, sowie Lutschtabletten vorgeschlagen worden (Deutsche Apothekenzeitung 16.10.1986, Seite 2281ff). Beim Gurgeln erreichen die Wirkstoffe nur die vordere Mundhohle und das nur kurzfristig; vom Verschlucken der Gurgellosung wird wegen der Konzentration abgeraten; Mandeln und Rachen werden so kaum behandelt. Besser sind daher Spruhlosungen, aber auch diese haben eine nur sehr kurze Einwirkungszeit. Lutschtabletten ermöglichen zwar eine Verlängerung der Einwirkungszeit, doch ist diese auch hier immer noch meist auf wenige Minuten beschränkt; ein vorzeitiges Zerbeißen und Verschlucken - insbesondere bei Kindern - ist nie ganz auszuschliessen. Hohe Konzentrationen von Cetylpyridiniumchlorid (CPC) wie auch von anderen Wirkstoffen können zu Schleimhautläsionen führen. Dies kann auftreten, wenn die Tabletten - wie bei Lutschtabletten üblich - direkt an den Schleimhäuten anliegen. Der mit dem Wirkstoff beladene Speichel kommt kaum in nennenswertem Umfang mit dem Plaquebelag auf den Zähnen in Kontakt, der ein bevorzugter Nährboden für Bakterien ist.

Alle diese Formulierungen finden auch Anwendung bei Entzündungen der Tonsillien, die einerseits Abwehrfunktionen gegen Infektionen haben, andererseits aber auch die Eintrittspforten für Mikroorganismen und Toxine in die Blutbahn sind. So sind pro ml Speichel 10(sup 7) - 10(sup 9), pro Gramm Plaque 10(sup 1)(sup 1) - 10(sup 1)(sup 2) Mikroorganismen vorhanden. Meist ist die Veränderung der Abwehrlage durch virale Infektionen die Voraussetzung zum Ausbruch einer akuten Erkrankung der dann oft eine sekundäre bakterielle Infektion folgt. Als Antiseptika für die Mund- und Rachendesinfektion kommen Desinfizientien wie 8-Hydroxychinolin, 2,4-Dichlorbenzylalkohol, Kresole, Povidon-Jod, Hexetidin, Hexamidin, Chlorhexidin und quartäre Ammoniumverbindungen, im besonderen Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Dequaliniumchlorid in Frage. Ebenso werden Lokalantibiotika wie Bacitracin oder Tyrothricin zur Rachendesinfektion verwendet.

Cetylpyridiniumchlorid hemmt in vitro bei einer Konzentration von 0,05 % innerhalb 30 Sekunden Einwirkdauer das Wachstum von Streptococcus pyogenes, Streptococcus aureus und Candida albicans. α -hämolyisierende Streptokokken, sowie die oben genannten Streptococcus aureus und pyogenes werden um 80 - 90 % auch in vivo reduziert. Cetylpyridiniumchlorid verhindert auch die Ausbildung von Zahnplaque. Eine Untersuchung mit artifizieller Zahnplaque aus Streptococcus mutans zeigte die Reduktion der Säurebildung durch Mikroorganismen bei Desinfektion mit 0,1%iger Cetylpyridiniumchlorid-Lösung. In einem vorläufigen Memorandum wird von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA für Erwachsene und Kinder über 3 Jahren eine Dosierung von 0,025 - 0,1 % für Spüllösung und Lutschtabletten empfohlen. Bisher gibt es neben den desinfizierenden Sprays und Gurgellosungen zahlreiche Cetylpyridiniumchlorid-Tabletten in Dosierungen von 0,5 bis 2,5 mg pro Einzeldosis. So befindet sich in der US Pharmacopoea eine Monographie zu Cetylpyridiniumchlorid-Pastillen.

Um diese Nachteile zu vermeiden, hat man daher schon vorgeschlagen (FR-A-23 20083, 1977; US-A-1,396,641, 1921), das Desinfektionsmittel in einen Kaugummi einzubauen. Diesem (schon sehr alten!) Vorschlag stellten sich aber unerwartete Hindernisse in den Weg, so dass er sich bis heute nicht verwirklichen liess:

Bei konventioneller, in der Lebensmittelbranche üblicher Kaugummiherstellung wird der Wirkstoff in die Kaugummibase eingeknetet und damit vollkommen inkorporiert. Nun handelt es sich z.B. bei Cetylpyridiniumchlorid (CPC) um eine ausserst apolare, sehr gut fettlösliche Substanz. Besonders die langkettige Cetyl-Gruppe des Molekuls ist fettähnlich und auch gut emulgierbar. Wird nun CPC in Kaugummibase mit hohen Fettbestandteilen eingeknetet, ist die Freisetzung des wirksamen Bestandteiles stark reduziert, beispielsweise auf maximal 20% innerhalb der Kauzeit von 15 bis 30 Minuten. Das französische Patent gibt sogar an, dass der Wirkstoff erst nach 15 Minuten freigesetzt wird. Damit ist aber die erwünschte Desinfektion des Mund- und Rachenraumes nicht möglich. Auch die AT-B-350 728 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines medizinischen Kaugummis, bei dem ein in Methylenchlorid, gemeinsam mit 13,3 % Fetten oder Wachsen - gegebenenfalls auch mit Cellulosederivaten - gelöster, wasserlöslicher Wirkstoff mittels Vakuumtechnologie als Film auf die Kaugummibase aufgezogen und anschliessend verpresst wird, um die Wirkstoff-Freisetzung zu verzögern und damit eine Geschmacksverbesserung zu erzielen.

Die Erfindung hat sich daher die Aufgabe gestellt, einen Mund und Rachen desinfizierenden Kaugummi zu schaffen, der die besprochenen Nachteile herkömmlicher Zubereitungen nicht aufweist. Dies gelingt überraschend durch die im Kennzeichen des Anspruches 1 beschriebenen Merkmale. Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung, sowie ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Kaugummi-Zubereitung sind in den Kennzeichen der Unteransprüche beschrieben.

Die Herstellung von Kaugummi aus Granulat ist zwar schon in der WO-A-8603967 beschrieben worden; doch wird dort ein Anteil an Fetten und/oder Wachsen von 20 - 40 Teilen gefordert. Grosse Anteile an Fetten oder Wachsen wirken sich aber aufgrund der erwähnten hohen Lipophilie des Wirkstoffes auf die Freisetzung negativ aus. Bei den erfindungsgemässen lipophilen Wirkstoffen wird daher schon mit 2 - 10 % Fettanteilen eine Verarbeitung der Granulatsmischung zu Tabletten möglich, die auch später beim Kauen zur Ausbildung des Kaugummis führen.

Diese Reduktion des lipophilen Anteils führt überraschenderweise zu einer Steigerung der Wirkstofffreisetzung um mindestens 10 % auf bis zu etwa 45 % CPC innerhalb von 15 Minuten; dies ist aber zur Erlangung einer desinfizierenden Wirkkonzentration während der ersten Minuten der Kauzeit noch immer unbefriedigend. Wünschenswert wäre ein Anstieg der CPC-Freisetzung innerhalb von 10 Minuten auf 60 - 70 %.

Die an sich logische Erhöhung der löslichen Komponenten in der Tablettiermasse führte nicht zur gewünschten Erhöhung der Diffusion von CPC aus der Kaugummimatrix. Überraschenderweise kann durch Zusatz wenigstens einer der in Anspruch 3 genannten Substanzen die Wirkstofffreisetzung verbessert werden. Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon wird üblicherweise bei der Herstellung von Tabletten als Sprengmittel zur Verbesserung der Zerfallszeit eingesetzt. Überraschenderweise führt jedoch ein Teil an quervernetztem Polyvinylpyrrolidon im erfindungsgemassen Kaugummi nicht nur zur üblichen verbesserten Sprengwirkung, sondern vor allem zu einer verbesserten Diffusion des Wirkstoffes CPC durch die und aus der Kaugummimatrix. Dies insbesondere dann, wenn - wie später noch erläutert - der Wirkstoff ubiquitär auf der Substanz aufgezogen wird. Dies verbessert die Freisetzung und ermöglicht eine ganz besonders kontinuierliche Wirkstoffabgabe während des Kauens. Diese Verbesserung der Diffusion aus einer Kaugummimatrix führt dazu, dass in der ersten Minute eine Initialdosis an CPC von etwa 25 - 30%, nach 3 Minuten von etwa 40 % und nach 10 Minuten von etwa 60% freigesetzt wird, d.h., dass der Anteil an freigesetztem CPC gegenüber der Grundformulierung um etwa 50 % erhöht ist. Nach einer Initialdosis von etwa 0,5 - 0,6 mg wird während eines Zeitraumes von 15 Minuten kontinuierlich CPC aus dem erfindungsgemassen Kaugummi freigesetzt; so entsteht eine desinfizierende Lösung mit entsprechender Wirkstoffkonzentration.

In der DE-A1 29 22670 war zwar schon ein Kaugummi vorgeschlagen worden, bei dem Wirkstoffe so eingebracht werden sollten, dass sie in porösen Teilchen, wie z.B. Aluminiumhydroxid, Aluminiumoxyd, zellulosehaltigen Gerüstbestandteilen, Calciumkarbonat o.dgl. eingelagert sind. Wie eingangs erwähnt, konnten sich die Kaugummis jedoch nicht durchsetzen, sei es aus herstellungstechnischen Schwierigkeiten, sei es weil die Wirkstoffabgabe doch nicht in befriedigender Weise sichergestellt werden konnte. Die erfindungsgemäss vorgeschlagenen Substanzen hingegen verbessern die Diffusion der Desinfektionsmittel aus dem Kaugummi in den Speichel.

Beim erfindungsgemassen Kaugummi liegt der Wirkstoff in dem therapeutischen System inkorporiert vor. Durch eine gleichmassige Wirkstofffreisetzung während etwa 10 Minuten werden die therapeutisch relevanten (und keine überhöhten!) Wirkstoffkonzentrationen mit Speichel gebildet, so dass das Risiko von Mikroläsionen reduziert ist.

Im besonderen ist vorgesehen, den erfindungsgemassen Kaugummi als Prophylaktikum gegen Karies und Gingivitis einzusetzen. Vom Cetylpyridiniumchlorid ist bekannt, dass Zahnplaque reduziert wird. Durch das Kauen der wirkstoffhaltigen Kaugummimasse werden desinfizierende Wirkkonzentrationen direkt an die Zähne und das Zahnfleisch herangebracht, und es kommt gleichzeitig noch zu einem mechanischen Angriff auf den Plaque. Nur dadurch kann der gewünschte therapeutische Effekt erzielt werden. Daher ist auch die Reduktion des Zahnplaque hier günstiger als bei herkömmlichen Lutschtabletten.

Jedoch sind auch Dequaliniumchlorid (das allerdings einen etwas bitteren Geschmack aufweist) und Tyrotricin (das in der Vorbereitung besonderer Vorkehrungen bedarf), sowie Benzalkoniumchlorid, letzteres insbesondere in der Mischung mit CPC, im erfindungsgemassen Kaugummi mit Vorteil anzuwenden.

Die Herstellung der Wirkstoffmatrix erfolgt z.B. durch Aufziehen einer vorzugsweise alkoholischen Lösung des Wirkstoffes auf 20 - 60 % der vorgeschlagenen Substanz. Sie wird in einem Zwangsmischer vorgelegt, mit der alkoholischen Wirkstofflösung befeuchtet, homogen durchgemischt und anschliessend getrocknet.

Dieses Aufziehen des Wirkstoffes auf die Substanz ist zweckmässig, um den gewünschten Effekt der verbesserten Freisetzung zu erzielen und wirkt sich vorteilhaft auf seine gleichmassige Verteilung aus.

Beispiel 1: Tablettenkerne (siehe Patentzeichnung im original Dokument)
(siehe Patentzeichnung im original Dokument)
Beispiel 2: Wirkstoffmatrix: (siehe Patentzeichnung im original Dokument)

Die Herstellung erfolgt ähnlich dem in WO-A-8603967 beschriebenen Verfahren.

100 Teile handelsubliche Kaugummibase, bestehend aus Latex und handelsublichen Zuschlagstoffen, die in Tafeln geliefert werden, werden auf -10(degree) C gekuhlt, zerschlagen, mit einer gekuhlten Muhle auf eine Korngrosse von 0,4 - 0,8 mm gemahlen und in dichtverschlossenen Polyathylenbehaltern bei 0(degree) C aufbewahrt.

5 Teile Fettsauretriglycerid werden am Wasserbad geschmolzen und auf eine vorgewarmte Mischung aus 90 Teilen Lactose und 26 Teilen Sorbit gebracht. Neben den in den obigen Beispielen angefuhrten Zuschlagstoffen Lactose und Sorbit sind auch andere Zuschlagstoffe wie Zucker, Glukose, Fruktose oder Mannitol, Maltodextrin und Dextrine moglich, obwohl man natuerlich bevorzugt bei einem Cetylpyridiniumchlorid-Kaugummi Zuckerfreiheit anstreben wird. Es wird heiss gut durchgemischt und mit Kuhlsole anschliessend auf 0(degree) C kaltgeruhrt. In gekuhltem Zustand wird die Masse auf eine Korngrosse von 0,2 - 0,5 mm gemahlen und bei 0(degree) C aufbewahrt.

0,4 Teile Cetylpyridiniumchlorid werden in 4 Teilen Athanol gelost und in eine homogene Mischung aus 10 Teilen eines Sprengmittels, vorzugsweise z.B. quervernetztes PVP, und 5 Teilen Starke homogen eingeruhrt. Als Sprengmittel sind neben den in Beispiel 2 genannten Verbindungen auch Pektine, Formaldehyd-Casein-Produkte und gehartetes Rizinusol moglich. Auch das Einarbeiten des Cetylpyridiniumchlorids in eine Fett- oder Olphase ist denkbar. Anschliessend daran wird im Vakuum bei 60(degree) C getrocknet. Die entstehende Pulvermischung wird durch ein Sieb der Maschenweite 0,2 mm gedruckt. Die Herstellung der weiteren Wirkstoffmatrix erfolgt analog den Zusammensetzungen gemass Beispiel 2.

Man bringt die granulierten Gummibase und Fettbase in einen Vakuummischer ein, der mit Kuhlsole auf 5(degree) C gekuhlt wird und fugt Festaromen, Susstoffe und beispielsweise 15 Teile der Wirkstoffmatrix zu. Man evakuiert, um den Einfluss feuchter Luft und die Gefahr von deren Kondensation zu beseitigen, und mischt die Masse unter Heben und Schwenken des Vakuummischkessels durch. Sodann lasst man Luft einstromen, die maximal 10 % relative Feuchtigkeit enthalten darf und entladt die fertige Mischung uber ein rotierendes Sieb in Vorratsbehalter, die ebenfalls bei -5(degree) bis 0(degree) C gelagert werden.

Eine Variante zu dem oben beschriebenen Einbringen von CPC ergibt sich beim anschliessenden Dragieren der verpressten Kerne. Dabei wird CPC teilweise (der Restanteil an CPC wird dann in oben beschriebener Weise in die Matrix-Substanz eingebettet) oder auch vollstandig in die Drageedeckenmasse integriert. Durch wiederholtes, schichtweises Aufgiessen oder Aufspruhen der CPC-haltigen Suspensionslosung in einem zuerst kalten Drageekessel bei anschliessender schrittweiser Erwarmung wird eine Drageedecke von gewunschter Dicke erhalten. Die Dragierung kann auch zuckerfrei erfolgen, was natuerlich fur ein Produkt, das gegen die Bildung von Zahnplaque eingesetzt werden kann, von Bedeutung ist.

Das Verpressen der Masse erfolgt vorzugsweise in gekuhlten Tablettenmaschinen.

CLAIMS EP 399479 B1

1. Chewing gum containing 0.05 to 0.8 parts by weight of an oral and/or pharyngeal disinfectant - in particular a nonpolar or poorly water-soluble one - per 100 parts by weight of chewing gum base and/or in a tablet coat surrounding said base, characterised in that the chewing gum base is present in the form of granules and as a mixture with 2 to 10, preferably 5 to 10, parts by weight of at least

- one lipoid substance, preferably of di- and triglycerides of fatty acids, relatively highly viscous oil, waxes or liquid paraffin.
2. Chewing gum according to Claim 1, characterised in that at least one of the following compounds is present as a disinfectant: cetylpyridinium chloride, benzalkonium chloride, dequalinium chloride or tyrotricin.
 3. Chewing gum according to Claim 1 or 2, characterised in that it furthermore contains 5 to 20, preferably 10 to 15, parts by weight of at least one of the following substances: crosslinked polyvinylpyrrolidone, formaldehyde/casein products or hydrogenated castor oil.
 4. Chewing gum according to any of the preceding Claims, characterised in that it furthermore contains sugar-free additives.
 5. Process for the preparation of a chewing gum according to any of the preceding Claims, characterised in that 100 parts by weight of a milled chewing gum base - preferably one milled to a particle size of 0.2 to 1.0 mm - are mixed, with cooling, with 100 to 150, preferably 115 to 130, parts by weight of powder particles of at least one additive which has been coated with 2 to 10, preferably 5 to 10, parts by weight of fat and/or wax, 0.05 to 0.8 part by weight of a disinfectant also being added to the mixture and/or a tablet coat and pressing to give tablets being effected in cooled apparatuses.
 6. Process according to Claim 5, for the preparation of a formulation according to Claim 3, characterised in that the active ingredient is applied to the substance which is subsequently mixed with the granulated chewing gum base and pressed to give tablets.
 7. Process according to Claim 5 or 6, characterised in that compression is effected in cooled apparatuses.
 8. Process according to any of Claims 5 to 7 for the preparation of tablets having a tablet coat, characterised in that the tablets are coated with the tablet coat, preferably in several layers, slowly heated to a temperature of 35 to 60 (degree)C, for example in the course of 10 to 20 minutes, and then cooled again.

CLAIMS EP 399479 B1

1. Kaugummi mit einem Gehalt an 0,05 bis 0,8 Gewichtsteilen eines Mund- und/oder Rachendesinfiziers auf 100 Gewichtsteile Kaugummibase und/oder in einer diese umhüllenden Drageeschicht, dadurch gekennzeichnet, dass die Kaugummibase in Granulatform und in Mischung mit 2 bis 15, vorzugsweise 5 bis 10 Gewichtsteilen wenigstens einer lipoiden Substanz vorliegt, vorzugsweise von Di- und Triglyceriden von Fettsäuren, hoher viskosen Ölen, Wachsen oder Paraffinöl.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Desinfektionsmittel wenigstens eine der folgenden Verbindungen vorliegt: Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Dequaliniumchlorid, Tyrotricin.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung ausserdem 5 bis 20, vorzugsweise 10 bis 15 Gewichtsteile mindestens einer der folgenden Substanzen enthält: quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Formaldehyd-Caseinprodukte, gehärtetes Rhizinusol.
4. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ausserdem zuckerfreie Zuschlagstoffe enthält.
5. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass 100 Gewichtsteile einer - vorzugsweise auf eine Korngrösse von 0,2 bis 1,0 mm - gemahlten Kaugummibase mit 100 bis 150, vorzugsweise 115 bis 130 Gewichtsteilen von mit Fetten und/oder Wachsen überzogenen Pulverteilchen wenigstens eines Zuschlagstoffes unter Kühlung

gemischt werden, wobei der Mischung und/oder einer Drageeschicht auch 0.05 bis 0.8 Gewichtsteile eines Desinfektionsmittels zugesetzt und in gekühlten Vorrichtungen zu Tabletten verpresst werden.

6. Verfahren nach Anspruch 5, zur Herstellung einer Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff auf der Substanz aufgebracht wird, die anschliessend mit der granulierten Kaugummibase vermischt und zu Tabletten verpresst wird.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Verpressung in gekühlten Vorrichtungen erfolgt.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, zur Herstellung von Tabletten mit einer Drageeschicht, dadurch gekennzeichnet, dass die Tabletten mit der Drageeschicht - vorzugsweise mehrschichtig - überzogen, dabei langsam auf eine Temperatur von 35 bis 60 (degree) C, z.B. während 10 bis 20 Min., erwärmt und anschliessend wieder abgekühlt werden. es vorliegt: Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Dequaliniumchlorid, Tyrotricin.
3. Kaugummi nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass er ausserdem 5 bis 20, vorzugsweise 10 bis 15 Gewichtsteile mindestens einer der folgenden Substanzen enthält: quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Formaldehyd-Casein-Produkte, gehärtetes Rhizinusöl.
4. Kaugummi nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass er ausserdem zuckerfreie Zuschlagstoffe enthält.
5. Verfahren zur Herstellung eines Kaugummis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass 100 Gew.teile einer - vorzugsweise auf eine Korngrösse von 0,2 bis 1,0 mm - gemahlten Kaugummibase mit 100 bis 150, vorzugsweise 115 bis 130 Gew.teilen von Pulverteilchen wenigstens eines Zuschlagstoffes, die mit 2 bis 10, vorzugsweise 5 bis 10 Gew.teilen Fett und/oder Wachs überzogen sind, unter Kühlung gemischt werden, wobei der Mischung und/oder einer Drageeschicht auch 0.05 bis 0.8 Gewichtsteile eines Desinfektionsmittels zugesetzt und in gekühlten Vorrichtungen zu Tabletten verpresst werden.
6. Verfahren nach Anspruch 5, zur Herstellung einer Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff auf der Substanz aufgebracht wird, die anschliessend mit der granulierten Kaugummibase vermischt und zu Tabletten verpresst wird.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Verpressung in gekühlten Vorrichtungen erfolgt.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, zur Herstellung von Tabletten mit einer Drageeschicht, dadurch gekennzeichnet, dass die Tabletten mit der Drageeschicht - vorzugsweise mehrschichtig - überzogen, dabei langsam auf eine Temperatur von 35 bis 60 (degree) C, z.B. während 10 bis 20 Min., erwärmt und anschliessend wieder abgekühlt werden.

CLAIMS EP 399479 B1

1. Gomme à mâcher contenant 0,05 à 0,8 partie en poids d'un désinfectant pour la bouche et le pharynx, notamment apolaire ou difficilement soluble dans l'eau, sur une base de 100 parties en poids de gomme à mâcher et/ou d'une couche drageifiée enrobant cette base, caractérisée en ce que la base en gomme à mâcher se présente sous forme de granules et est mélangée avec 2 à 10, de préférence 5 à 10 parties en poids d'au moins une substance lipophile, de préférence de diglycérides et de triglycérides d'acides gras, d'huiles à viscosité élevée, de cires ou d'huile de paraffine.
2. Gomme à mâcher selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'au moins l'une des combinaisons suivantes constitue l'agent désinfectant : chlorure de cetylpyridinium, chlorure de benzalkonium, chlorure de dequalinium, tyrothricine.

3. Gomme a macher selon la revendication 1 ou 2, caracterisee en ce qu'elle contient en outre 5 a 20, de preference 10 a 15 parties en poids d'au moins une des substances suivantes: polyvinylpyrrolidone a reticulation transversale, produits de formaldehyde-caseine, huile de ricin solidifiee.
4. Gomme a macher selon l'une des revendications precedentes, caracterisee en ce qu'elle contient en plus des additifs sans sucre.
5. Procede pour fabriquer une gomme a macher selon l'une des revendications precedentes, caracterise en ce que 100 parties en poids d'une base en gomme a macher moulue, dont la grosseur des grains est, de preference, comprise entre 0,2 et 1,0 mm, sont melangees sous refroidissement avec 100 a 150, de preference 115 a 130 parties en poids de particules de poudre d'au moins un additif, ces particules etant enrobees de 2 a 10, de preference de 5 a 10 parties en poids de graisse et/ou de cire, le melange et/ou une couche drageifiee etant additionnees de 0,05 a 0,8 partie en poids d'un agent desinfectant et comprimes dans des dispositifs refroidis pour former des comprimés.
6. Procede selon la revendication 5 pour fabriquer une preparation selon la revendication 3, caracterise en ce que l'agent actif est applique sur la substance qui est ensuite melangee a la base granuleuse de gomme a macher et comprimee pour former des comprimés.
7. Procede selon la revendication 5 ou 6, caracterise en ce que la compression se fait dans des dispositifs refroidis.
8. Procede selon l'une des revendications 5 a 7 pour fabriquer des comprimés drageifies, caracterise en ce que les comprimés sont enrobes d'une, de preference, de plusieurs couches drageifiees, chauffes lentement a une temperature comprise entre 35 et 60 (degre) C, par exemple pendant 10 a 20 min., apres quoi ils sont a nouveau refroidis.